

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

475
N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Gdalia ZILBERMAN

Né le 14 octobre 1903 à Lida (Pologne)

ETUDE

SUR

L'Opothérapie Testiculaire

Président de Thèse : M. le Professeur LÉPER.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Gdalia ZILBERMAN

Né le 14 octobre 1903 à Lida (Pologne)

ETUDE

SUR

L'Opothérapie Testiculaire

Président de Thèse : M. le Professeur LÉPER.

MARCEL VIGNÉ, EDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	LENORMANT.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÆPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux ..	DELBET.
Clinique des maladies infectieuses	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE
Professeur sans chaire	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	GAUDART D'ALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GASTINEL.
Bactériologie	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Anatomie pathologique	HUGUENIN
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ABRAMI.....	} Clinique médicale	BASSET.....
CHIRAY.....		CHEVASSU....
DEBRE.....		HEITZ-BOYER
DUVOIR.....		MATHIEU....
FIESSINGER..		MOCQUOT ...
LAINEL-LAVASTINE		PROUST.....
		SCHWARTZ...
MM.		
LEVY-SOLAL.....	} Clinique obstétricale	
METZGER.....		
LE LORIER.....		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de profonde affection.

A MON ONCLE JOE STEIN

A MON FRÈRE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de la Faculté de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Témoignage de notre profonde gra-
titude pour l'honneur qu'il nous a
fait de présider notre thèse.*

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE NANCY
ET DE PARIS

Avant-Propos

Lorsque, à la fin du siècle dernier, l'opothérapie moderne entra dans la pratique médicale, de très grands enthousiasmes furent soulevés. On commençait à peine à connaître les glandes à sécrétions internes, mais tout semblait indiquer qu'elles jouent un rôle considérable dans la vie normale aussi bien que dans la pathologie.

Or, très rapidement on dû déchanter. Ce qui paraissait si séduisant en théorie se révéla infiniment moins efficace dans la pratique. Des auteurs tels que E. Gley ont exercé une influence critique certainement bienfaisante mais aussi bien déprimante. Avant de pouvoir conclure qu'un extrait glandulaire correspondait bien à une substance active d'une glande il fallait que l'extrait satisfît à certaines conditions : pouvoir de substitution après extirpation de la glande, présence dans la veine efférente, etc.

Toutes ces objections montrèrent que le problème des sécrétions internes, par conséquent celui de l'opothérapie, était beaucoup plus complexe qu'on ne le supposa tout d'abord. C'est donc un travail soutenu, long

et patient qui a apporté depuis une quarantaine d'années quelques lumières sur ces problèmes.

Il est curieux de noter que les sécrétions internes testiculaires qui furent les premières démontrées soient actuellement en un retard considérable sur les autres hormones. Aujourd'hui, alors que nos connaissances sont relativement avancées sur les capsules surrénales, le corps thyroïde, les parathyroïdes, l'hypophyse, l'ovaire, le pancréas ,etc., nous ne connaissons guère plus de choses sur le testicule qu'en 1890. Nous analyserons dans ce travail les raisons de cette particularité.

Après avoir esquissé, dans le premier chapitre, l'histoire de la question, nous étudierons dans les trois chapitres suivants les trois grands problèmes dont la solution conduit à une opothérapie testiculaire rationnelle : le problème physiologique concernant les sécrétions internes normales de la glande sexuelle mâle ; le problème pharmacologique de la caractérisation et du dosage de l'hormone testiculaire et enfin le problème de la constitution chimique et de l'isolément de substance active.

Ce n'est qu'après avoir étudié ces problèmes théoriques que nous pourrons aborder quelques points pratiques : les indications thérapeutiques (chapitre V) et les résultats actuellement atteints de l'opothérapie testiculaire.

Dans toutes les branches de l'opothérapie, les pro-

duits purs se sont révélés plus actifs, plus maniables et d'un effet plus certain que les extraits non purifiés. Nous sommes persuadés que nous ne posséderons un agent opothérapique testiculaire actif que lorsque nous disposerons d'une hormone purifiée. Nous voyons ainsi que l'opothérapie ovarienne a été complètement renouvelée par l'isolément des deux principes actifs antagonistes dont au moins un est actuellement connu sous une forme thérapeutiquement utilisable. La science moderne est en voie de réaliser la même chose pour l'hormone testiculaire, ce qui ouvre de nouveaux horizons et permet de grands espoirs.

CHAPITRE PREMIER

Esquisse historique

Il peut paraître paradoxal que l'une des branches les plus modernes de la thérapeutique, l'opothérapie, est en même temps celle qui remonte peut-être le plus loin dans le passé de la médecine. De nombreuses études historiques faites sur la question, résumées dans la thèse de Moignau, montrent que de tous les temps la médecine fit un usage très large de tissus animaux dans le traitement des maladies les plus diverses.

L'usage du testicule de divers animaux en ingestion fut particulièrement répandu. On y trouve déjà des allusion dans le *Recueil Hippocratique*, mais « l'opothérapie » testiculaire était particulièrement florissante dans les siècles qui suivent. Sérapion, qui vécut au 3^e siècle avant Jésus-Christ, utilise le testicule de sanglier dans l'épilepsie, dans l'impuissance et même dans diverses maladies aiguës Dioscoride (1^{er} siècle de notre ère) spécifie que le testicule des divers animaux utilisés doit être prélevé au moment du coït. On trouve également chez Galien (II^e siècle) de nombreuses applications de l'organothérapie testiculaire.

Par la suite, à travers la médecine des Arabes et toute la thérapeutique du moyen âge, le testicule se trouve en bonne place dans l'arsenal médicamenteux. On trouve des descriptions multiples chez Guy de Chauliac, chez Albert le Grand, etc. de la manière dont il convient de prélever et de préparer ces organes et des cas dans lesquels il convient de l'administrer.

Au XVI^e siècle, Paracelse a protesté énergiquement contre l'abus de l'organothérapie et les médicaments végétaux et minéraux commencent dès ce moment à prendre la première place. Cependant, Matthioli recommande le testicule de poulets vierges contre la phtisie et toutes sortes de cachexies. En 1624, Joseph du Chêne de la Violette ou Quercetanus inaugure le premier les *extraits* d'organes, entre autres les extraits de testicule. A la fin du XVII^e siècle, Ettmüller, recommande le testicule de cerf au moment de sauter sur la biche. Ce même auteur utilise également le *sang* et l'*urine* des animaux en rut. On pourrait presque parler de divination et de pressentiment d'une véritable sécrétion interne, si l'on n'était pas persuadé qu'il s'agissait de méthodes purement empiriques. Ettmüller recommande, par exemple, le sperme comme un remède « magnétique utile pour donner l'amour mutuellement ». A vrai dire, certaines phrases de Willis, de Van Helmont et de Théophile de Bordeu paraissent être des prophéties.

Willis a pensé que chaque organe communique aux humeurs des « ferments » que le sang va apporter aux autres organes. Cette même opinion a été exprimée par Th. de Bourdeu de la façon suivante : « Le sang roule toujours dans son sein des extraits de toutes les parties organiques ».

Dès le début du XIX^e siècle, à partir du moment où l'on peut parler de médecine moderne, l'opothérapie semble définitivement abandonnée. Et voilà que, à ce moment-là apparaît la notion des sécrétions internes dans le domaine physiologique. Le mot a été prononcé pour la première fois par Claude Bernard en 1855 : « J'ai appelé sécrétions internes celles qui sont versées dans le milieu organique intérieur ». En ce qui concerne les glandes génitales mâles, Claude Bernard eut un prédécesseur : Berthold (de Goettingen). Cet auteur a montré en 1849 que lorsqu'on châtre un coq les caractères sexuels secondaires disparaissent, mais on peut les faire réapparaître en retransplantant ce testicule dans le péritoine.

Le véritable créateur de l'opothérapie testiculaire et même de toute l'opothérapie moderne fut Brown-Séquard. En 1889, dans une communication retentissante, cet auteur a fait part des constatations subjectives qu'il éprouva lui-même après qu'il se fut administré de l'extrait testiculaire. Des centaines de travaux suivirent ;

ceux de Brown-Séquard; les uns ont bien obtenu les mêmes résultats, tandis que les autres ont dénié toute activité à l'extrait de testicule.

Bien que, de cette sorte, l'opothérapie testiculaire fût la première créée (tout au moins dans l'époque moderne de la thérapeutique), elle resta pendant longtemps au même stade qu'au début. Guggenheim a pu écrire en 1927 que l'état de la question n'a guère fait de progrès depuis les faits relatés par Brown-Séquard.

Les raisons de l'insuccès furent analysées par plusieurs auteurs, en particulier par Loewe et Voss. Il y a tout d'abord le problème physiologique de l'existence même de l'hormone. A cet égard, nous étudierons les beaux travaux des histologistes français : Bouin et Ancel, Champin, etc. et les travaux mémorables de Pézard, de Caridroit, de Benoît, et d'autres. Une deuxième raison concerne la difficulté de trouver un test d'activité hormonale. Ce problème, encore aujourd'hui incomplètement résolu, est cependant d'une importance capitale, comme nous le verrons plus loin. Il importe de considérer également le côté chimique de la question : la difficulté de l'extraction et de la purification.

Il y a eu un manque d'unité dans les procédés des auteurs dès le début : on obtint des résultats contradictoires, simplement parce qu'on ne fabriqua pas les mêmes extraits, on n'appréciait pas leur action de la même

façon et on ne les administrait même pas par la même voie.

En un mot, on a manqué de méthode dans les recherches. Dès qu'on s'est aperçu que « la recherche d'un test utilisable pour caractériser une hormone encore inconnue est une équation à deux inconnues » (Loewe et Voss) et qu'on a tenté d'aborder chacun des problèmes d'une façon méthodique, les résultats n'ont pas tardé à apparaître. Nous verrons dans les pages suivantes qu'en l'espace de 4 à 5 ans, on a abouti à résoudre presque tous les problèmes primordiaux. Actuellement, la question de l'hormone testiculaire est presque aussi avancée que celle des hormones ovariennes qui avait pourtant pris une sérieuse avance sur elle.

CHAPITRE II

Le problème physiologique

S'il y a un cas où la notion de sécrétion interne est d'une évidence flagrante, c'est bien dans celui de la sécrétion interne des glandes génitales. Comme le dit Apert, il suffit de regarder autour de soi : la femme est différente de l'homme sur bien des points et ceci parce que l'une est sous l'influence de la sécrétion interne de l'ovaire, l'autre sous l'influence de celle du testicule. Que les caractères sexuels secondaires et le fonctionnement sexuel lui-même sont sous l'influence des glandes génitales. Depuis la plus haute antiquité, l'homme connaît certains de ses animaux domestiques et même certains de ses semblables. Il a donc pu constater que l'extirpation des glandes génitales, en particulier celle des testicules modifie la morphologie et le comportement d'une façon considérable. Le doute a pu persister jusqu'aux expériences de Berthold sur la façon dont le testicule régit la morphologie et la physiologie. Ce que cette expérience a montré, c'est que l'action du testicule

n'est pas d'ordre nerveux ou comme l'a dit Riddl, d'une façon imagée, la relation entre le testicule et les caractères sexuels n'est pas télégraphique, mais postale.

Il est donc indiscutable que le testicule sécrète une hormone qui détermine les caractères sexuels secondaires, qui agit sur tout le tractus génital, aussi bien au point de vue morphologique qu'au point de vue fonctionnel. Les travaux de Bouin et Ancel, ceux de Pézard et Caridroit, de Marshall, de Steinach, etc., ont permis de connaître mieux certains points de son action.

Au point de vue histologique, la question reste encore ouverte de savoir si l'hormone testiculaire est sécrétée par les cellules interstitielles seules ou bien si les éléments de la série spermatique (cellules de Sertoli) y contribuent aussi. Bouin et Ancel pensent que l'hormone est uniquement sécrétée par la glande interstitielle, en s'appuyant sur des constatations chez des animaux cryptorchides ou des animaux castrés par les rayons X. Ceux-ci, bien que les éléments de la série spermatique soient complètement détruits, conservent la sécrétion interne testiculaire. Champy pense néanmoins que seuls les éléments spermatiques jouent un rôle dans la sécrétion hormonale. Caridroit a exprimé une opinion très électique.

Pézard a pu découvrir, en transplantant des testicules à des Coqs castrés qu'il fallait une quantité déterminée de glande pour produire un effet hormonal perceptible.

c'est ce que cet auteur a appelé le « minimum efficace ». D'autre part, en ce qui concerne un caractère donné, il y a une véritable loi de « tout ou rien ». Par contre, lorsqu'on envisage plusieurs caractères, on peut distinguer des « seuils différentiels » dans l'action hormonale. Autrement dit, une certaine quantité de glande agit sur un caractère donné, mais pour agir sur un autre caractère, le seuil ou le minimum efficace est plus élevé.

On a donc pu déterminer de véritables lois de l'action hormonale, sans qu'on ait pu encore, à ce moment-là, isoler une hormone testiculaire. Le problème devient tout de suite beaucoup plus difficile lorsqu'il s'agit d'administrer des extraits testiculaires. Abstraction faite des recherches de ces derniers cinq ans, on n'a jamais pu obtenir avec les préparations testiculaires des résultats semblables à ceux que donne la transplantation.

Les raisons en semblent être multiples. Il y a tout d'abord le fait que l'hormone se trouve en trop petite quantité dans le testicule ou tout au moins elle s'y conserve en trop petite quantité. On a tenté de l'extraire des humeurs de l'organisme. Ainsi Busquet a pu obtenir des régénérations chez le Coq castré en lui administrant du sérum de taureau. Butenadt a préparé son extrait testiculaire purifié que nous étudierons plus loin en partant de l'urine de l'homme.

On discute actuellement beaucoup sur la *pluralité* des hormones testiculaires. Les travaux très intéressants de ces dernières années sur les hormones ovariennes et pré-hypophysaires ont singulièrement éclairé la régulation de la vie génitale à l'aide des sécrétions internes. On sait que le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète deux hormones sans spécificité sexuelle, agissant aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Cependant ces hormones sont tout à fait inactives lorsque les glandes génitales ont été extirpées : elles agissent donc par l'intermédiaire de ces dernières.

D'autre part, l'ovaire dont on connaît bien actuellement les sécrétions internes sécrète deux hormones sexuellement spécifiques, à actions antagonistes : l'une la folliculine détermine le rut, l'autre, l'hormone lutéinique, l'inhibe. On s'est donc demandé si le testicule ne sécrétait pas également deux catégories d'hormones. Laqueur, puis Martins répondent nettement par l'affirmative. Il semble bien que la substance qui détermine la croissance de la crête de coq n'est pas le même que celle qui régit l'état de la vésicule séminale des rongeurs. Y a-t-il là des faits analogues à ceux que Pézard considérerait comme des cas de « seuils différentiels » ou bien il y a vraiment deux hormones distinctes. Champy, aussi bien que Busquet, semble être de ce dernier avis.

Il y a d'ailleurs des analogies physiologiques et chi-

miques frappantes entre l'hormone mâle et l'hormone femelle. Brouha et Simonnet avaient signalé que le testicule contient une certaine quantité de folliculine. Or, actuellement le problème se présente d'une façon inverse. La substance active testiculaire semble posséder une action sur la femelle en provoquant les phénomènes de rut (Lorenzini). Nous verrons d'ailleurs les analogies chimiques frappantes entre les deux hormones.

Bien entendu, avant de connaître dans tous ses détails la sécrétion interne testiculaire, il est impossible de formuler une opinion à cet égard. Aussi, insistons-nous assez peu sur ces questions encore trop théoriques pour envisager avant tout les points pratiques.

*
**

Tout ce que nous pouvons déduire des faits physiologiques, c'est qu'il existe certainement une sécrétion interne testiculaire, comprenant une ou plusieurs hormones. Par l'intermédiaire de ces hormones, les testicules contrôlent la morphologie et le fonctionnement de l'appareil génital mâle et dicte également le comportement psycho-sexuel. Il a, en outre, une action certaine sur les caractères sexuels secondaires.

En fournissant cette sécrétion interne à un organisme privé de testicules, on peut suppléer à l'absence de cet organe. Voilà, nous semble-t-il, le principe fon-

damental autorisant à croire dans la possibilité et dans l'importance pratique de l'opothérapie testiculaire.

Dans les chapitres suivants nous étudierons les autres problèmes : pharmacologique, chimique et surtout celui qui intéresse le médecin au premier chef, le problème thérapeutique.

CHAPITRE III

Le problème pharmacologique

Lorsque le chimiste veut isoler un corps, il doit tout d'abord trouver une réaction sensible et spécifique pour le caractériser. De même, en biologie, pour étudier une substance possédant une action physiologique, il est indispensable de posséder un réactif spécifique de ce corps. Le problème de la sécrétion interne testiculaire est resté en suspens longtemps à cause de la carence d'un *test* sensible et fidèle. La recherche et l'utilisation de ce test pour la mise en évidence qualitative et quantitative constituent le principal problème pharmacologique de la question. Nous allons étudier les différents tests proposés.

Il est évident que les faits décrits par Brown-Séquard ne pouvaient servir de test pharmacodynamique pour l'hormone testiculaire. Cet auteur n'a décrit que des phénomènes purement subjectifs constatés sur lui-même qui échappent pour ainsi dire à tout contrôle. — Il en est d'ailleurs ainsi de tous les faits décrits concernant l'acti-

vité sexuelle, le comportement psycho-sexuel, la révigation physique et intellectuelle, etc. Ce sont des faits incontrôlables et non mesurables.

On ne peut guère se fier aux modifications générales de la croissance : les modifications du squelette sont loin d'être spécifiques.

Le même reproche de non spécificité peut être adressé aux modifications du métabolisme, constatées par Loewy et Richter en 1903 et par Audeen, 1927. D'après ces auteurs, l'intensité des échanges diminue considérablement après la castration, mais elle se relève par la greffe et par l'administration d'extraits testiculaires. Or, on sait que nombre de substances possèdent une action analogue sur le métabolisme : substances actives thyroïdiennes, surrénale, etc.

Pour obtenir des tests véritablement spécifiques, il faut donc recourir à des modifications de l'appareil génital mâle. Il s'agit presque toujours de tests de régénération chez des animaux castrés ou parfois des tests de prévention. Dans ce dernier cas, l'hormone doit empêcher une modification que doit entraîner la castration.

Ce sont avant tout deux tests qui sont couramment utilisés : le test de régénération de la vésicule séminale (Loewe et Voss) et le test de la régénération de la crête de coq (Pézarde).

Les auteurs allemands ont étudié l'atrophie de la vé-

sicule séminale qui suit la castration chez les Rongeurs. Ils ont constaté l'aplatissement de l'épithélium qui, de cylindrique devient cubique et dont le noyau dégénère, les grains de sécrétion disparaissent. Lorsqu'on administre l'hormone testiculaire chez un tel animal, l'épithélium récupère son aspect normal. L'unité-rat correspondrait à la dose d'hormone qui détermine le commencement de la régénération histologique au bout de 48 heures. Cette méthode a été utilisée par Martins et Rocha et Silva au Brésil et par Moore et Gallagher aux Etats-Unis. — Sa spécificité a été mise en doute par Frattini et Maino qui ont provoqué la même régénération par de la folliculine pure et cristallisée.

L'autre test très utilisé est celui de la croissance de la crête de Coq. Pézard avait découvert que le Coq castré présentait une atrophie de sa crête. Or, tout comme pour la vésicule séminale, la greffe ou l'administration d'hormones détermine une régénération de la crête. C'est surtout ce test qui est utilisé pour les déterminations quantitatives. La plupart des auteurs qui ont isolé l'hormone à l'état relativement pur se sont adressés à cette méthode : Funk, Harrow et Lejwa ; Frattini et Maino ; Butenandt, etc. La spécificité de cette réaction a été également attaquée. Champy a constaté que certaines substances lipoïdes peuvent agir sur la croissance de la crête. Busquet, d'autre part, aurait constaté des

inégalités dans la régénération de la crête. C'est cependant cette méthode qui, comme nous venons de le dire, sert aux dosages. Il existe actuellement deux unités-coq : l'une utilisée par Funk, l'autre par Butenandt. Pour Funk, l'unité est la quantité d'hormone qui injectée tous les jours pendant 10 jours, détermine un accroissement de 10 mm de la crête. Pour Butenandt, l'unité est la quantité qui injectée tous les deux jours pendant 20 jours détermine une augmentation de 25 à 30 p. 100 de la crête.

En dehors de ces deux tests principaux, nous ne ferons que mentionner les autres dont l'emploi est extrêmement limité et qui sont difficiles à exécuter ou dont l'interprétation est douteuse. Ainsi, dès 1910, Steinach a utilisé la réapparition du réflexe d'embrassement des Batraciens castrés. A cette réaction on peut adresser les mêmes reproches qu'à tous les tests basés sur le comportement psycho-sexuel.

Chez l'animal castré, les spermatozoïdes existant dans le canal déférent perdent leur mobilité. Cette mobilité peut être récupérée par l'administration d'hormone (Benoît, Moore et Mc Gee).

Les tests basés sur la réparation des modifications de la prostate et du canal déférent ne sont plus utilisés. Ils sont moins sensibles que le test analogue de la vésicule séminale.

Le test de l'éjaculation électrique a été découvert, et appliqué par Batelli. Cet auteur provoque l'éjaculation par l'excitation électrique de la moelle. Chez les animaux castrés, le sperme éjaculé ne se coagule pas, alors que normalement il doit le faire. L'administration de hormone fait réapparaître la coagulation.

Aucun de ces tests, en dehors de celui de la vésicule séminale et de la crête de coq ne semble pouvoir être retenu aujourd'hui. Du reste, le problème pharmacologique reste encore ouvert et le test idéal, sensible, spécifique et d'une exécution facile reste encore à trouver.

Disons encore un dernier mot du mode d'administration. Dans les conditions expérimentales, l'administration buccale s'est montré inactive. Cependant, en clinique on a signalé des résultats avec de l'extrait testiculaire pris par la bouche (Ceni). Actuellement, il semble néanmoins qu'on ne puisse tenir compte que de l'hormone fournie par la voie sous-cutanée.

CHAPITRE IV

Le problème chimique

« Pour pouvoir expérimenter une hormone, il faut l'avoir » — disent Loewe et Voss, précisément à propos de l'hormone testiculaire. Il est certain que ce qui a empêché le progrès dans ce domaine-là, c'est l'absence d'une préparation testiculaire suffisamment purifiée et d'un effet sûr. Nous allons rapidement passer en revue les principaux points d'ordre chimique : la source de l'hormone, les procédés d'extraction, les propriétés de certaines préparations purifiées et les hypothèses concernant la nature chimique du produit.

••

Il est évident que tant qu'on ne possédait pas un test physiologique de l'activité de l'hormone testiculaire, celle-ci devait être extraite obligatoirement du testicule lui-même. Ainsi procéda Brown-Séquard et tous les auteurs qui reprirent ses travaux. Toutes les préparations actuelles de substance active testiculaire sont des

extraits de cette glande. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur l'activité de ces préparations. Pour donner une idée de la teneur des testicules en hormone mâle, citons les travaux de Frattini et Maino qui ont extrait 250 milligrammes d'hormone purifiée de 300 kg. de testicule.

Sécritée par les testicules, l'hormone génitale mâle passe dans le sang, puis dans les urines. On n'a pas tenté l'extraction jusqu'ici à partir du sang, ce qui serait évidemment un procédé très peu économique. Cependant Busquet a montré que le sérum du taureau jeune contient des substances ayant les propriétés de l'hormone testiculaire. L'injection et même l'ingestion de ce sérum peut faire régénérer la crête du coq châtré.

La plupart des extractions se font en partant de l'urine de l'homme. Funk, Harrow et Lejwa ont les premiers préparé un extrait assez concentré en partant de l'urine. Par la suite, ces procédés furent perfectionnés et Loewe Voss, Lange et Wähner ont préparé des extraits encore plus concentrés. En dernier lieu, Butenandt a réussi à extraire 15 milligrammes d'hormone en partant de 25.000 litres d'urine humaine.

En dehors de ces principales sources de l'hormone mâle, nous citerons à titre documentaire qu'on a pu réussir à l'extraire du sperme prélevé au niveau de l'épididyme et on aurait même pu la retrouver dans les fleurs mâles d'une plante phanérogame, *Salix caprea*.

Les *procédés d'extraction* préconisés par les divers auteurs sont d'une variété extrême. On sait que les premières préparations utilisées par Brown-Séquard furent de simples extraits glycélinés. On se demande, à juste titre, aujourd'hui, si le principe actif a pu y passer.

Actuellement, les meilleurs procédés semblent être ceux qui sont basés sur la nature lipoïdique de l'hormone. Ainsi, Funk et ses collaborateurs font de l'extraction chloroformique. Le résidu d'évaporation du chloroforme donne une substance huileuse active sur la crête du chapon. Un procédé analogue fut employé par Martins et Rocha et Silva, avec le même succès.

L'extraction de Loewe et Voss est plus complexe. Ces auteurs font un premier extrait à l'alcool éthylique ou méthylique, puis une extraction à l'acétone qui leur permet de se débarrasser des lipoïdes phosphorés; le refroidissement à -10° ou même à -50° enlève les matières grasses, enfin un passage par l'éther de pétrole précipite le cholestérol. Par ce procédé ou encore par une méthode basée sur la dialyse, les auteurs allemands obtiennent leur substance active appelée *androkinine*.

Les méthodes utilisées par Dodds, Greenwood, Allan et Gallimore, par Ms Gee et Koch ne diffèrent des précédents que par détail. C'est Butenandt qui a obtenu l'hormone la plus pure en s'adressant à des solvants lipoïdiques.

La forme cristallisée a été préparée pour la première fois par Frattini et Maino, en 1930. Ces auteurs ont utilisé une méthode très différente. Ils ont préparé d'abord un extrait aqueux de testicule dans lequel l'hormone est précipitée par des sels neutres. La purification se fait par précipitations successives, en utilisant en dernier lieu des sels de métaux lourds. Du précipité obtenu en dernier lieu on fait une extraction à l'éther et on obtient des cristaux après évaporation.

La forme cristallisée obtenue en second lieu par Butenandt par un procédé différent est semblable à celle qu'ont obtenu les auteurs italiens.

Nous n'insistons pas sur les autres procédés qui ne sont guère employés actuellement. Etant donné la petite dose obtenue en traitant de très grosses quantités de testicule ou d'urine, il est certain que les méthodes d'extraction entraînent de grosses pertes. C'est pourquoi on reviendra peut-être un jour à la méthode de Stern et Batelli qui éviterait ces pertes.



D'après les procédés d'extraction, on voit déjà à peu près les propriétés chimiques de l'hormone testiculaire.

Il s'agit d'une substance lipoïdique dont le solvant de choix est l'éther. Elle est cependant soluble dans

l'eau alcaline et aussi dans les alcools peu dilués. D'après Butenandt, son point de fusion est à 215°. Elle forme des cristaux allongés en forme d'aiguilles.

Au point de vue de sa constitution chimique, l'hormone génital mâle semble être une cétone, dépourvue d'azote. Sa formule brute serait $C^{16} H^{26} O^2$. Ajoutons à ces propriétés que l'hormone mâle se conserve très bien et qu'elle est peu sensible aux variations de pH et aux variations de température.

A point de vue biologique, il semble que cette hormone n'ait aucune spécificité dans la série animale, autrement que c'est la même hormone qui se trouve dans toutes les espèces. Nous avons vu qu'elle se serait retrouvée même dans le règne végétal. Cette hormone serait active à des doses extrêmement faibles, Une unité-coq correspondrait, d'après Butenandt à 0,000001 gr. d'hormone cristallisée. Ce fait est d'ailleurs contesté actuellement par Frattini et Maino et par Lorenzini.

Malgré l'obscurité de certains points de détail, il est certain que nous possédons actuellement une hormone génitale mâle à un état très pur au point de vue chimique. Ce fait permettra dans un avenir proche l'expérimentation thérapeutique avec un produit à activité connue.

CHAPITRE V

Indications thérapeutiques

On peut distinguer trois phases dans l'histoire de l'opothérapie testiculaire : une phase purement empirique avant Brown-Séquard, une phase de tâtonnement pendant laquelle nos connaissances n'ont guère progressé et enfin une phase actuelle d'opothérapie véritablement scientifique. Notons que les produits purs ne sont pas entrés jusqu'ici dans la pratique courante et que tous les résultats dont nous parlerons dans le chapitre suivant ont été obtenus par les extraits d'activité douteuse du commerce.

Les *indications* de l'opothérapie génitale mâle sont actuellement extrêmement étendues. Nous pourrions distinguer schématiquement trois cas : l'insuffisance testiculaire, les indications non génitales chez l'homme et enfin l'opothérapie testiculaire chez la femme.

Les *insuffisances testiculaires* atteignent leur degré le plus marqué chez les eunuques, castrés chirurgicalement. Nous n'insistons pas sur les signes de l'eunu-

chisme qui sont bien connus de tous. En dehors de cette insuffisance complète, on décrit des insuffisances testiculaires incomplètes par atrophie testiculaire, cryptorchidie, orchites ourliennes, etc. Il faut noter également les pubertés tardives qui sont des troubles passagers du fonctionnement testiculaire associés vraisemblablement à des troubles polyglandulaires (tyroïde, hypophyse, etc.)

Il va sans dire que tous ces cas-là relèvent nettement de l'opothérapie testiculaire, quoique jusqu'ici les résultats obtenus par cette méthode aient été insignifiants. Nous verrons plus loin pourquoi.

Un cas particulier d'insuffisance testiculaire est la sénilité, quoique vraisemblablement le testicule ne soit pas la seule glande déficiente. Savigny a individualisé récemment un petit syndrome sous le nom de « ménopause masculine » avec troubles nerveux, dépression psychique et génitale, dans lequel l'opothérapie testiculaire aurait donné des résultats intéressants. On sait que les greffes testiculaires préconisées par Voronoff donnent des succès transitoires chez les individus à sénilité précoce. Mais tout ce qu'on sait actuellement des greffes, paraît indiquer qu'elles ne constituent qu'une sorte d'opothérapie sous-cutanée « à réserves ». Le greffon contient une certaine quantité d'hormone qui se résorbe chez le porteur, mais une fois la réserve épuisée, l'activité de la greffe est arrêtée.

Steinach a préconisé il y a quelques années la ligature du canal déférent qui en empêchant la sécrétion externe du testicule, active sa sécrétion interne. Les résultats de l'opération de Steinach sont également transitoires. On a encore proposé la sympathectomie chirurgicale ou chimique de l'artère spermatique.

Il est certain que l'hormone testiculaire purifiée et active, sans provoquer un véritable rajeunissement (car la sénilité ne paraît pas dépendre uniquement du testicule), pourrait reculer les limites de l'activité sexuelle.

*
**

Les applications non génitales de l'opothérapie testiculaire ont été beaucoup étudiées pendant ces dernières années.

Une première série de travaux insiste sur le rôle de l'hormone testiculaire dans les asthénies, dans toutes les diminutions de l'activité musculaire. Pouchet, Guy Laroche, Faillie et Camus ont montré que l'ingestion de l'extrait de testicule de taureau active, en même temps que le métabolisme, la résistance à la fatigue. Guigni a même pu obtenir l'amélioration d'un cas de myopathie familiale.

L'extrait testiculaire paraît agir dans certaines affections nerveuses. Tinel insiste sur son action sur l'activité nerveuse et la puissance cérébrale. Cornil et Kissel ont

obtenu l'amélioration d'une polynévrite diabétique par l'extrait testiculaire. Cette polynévrite a résisté à l'Insuline.

L'extrait testiculaire serait encore actif dans certains troubles trophiques cutanés. Savigny montre qu'il constitue le traitement de choix dans les engelures, Ciambellotti a traité par l'extrait testiculaire des ulcères variqueux, des plaies atones, des plaies étendues par brûlures.

On peut se demander en quelle mesure ces actions si disparates ont une relation avec la teneur en hormone de ces extraits. N'oublions pas qu'on a signalé la présence d'*insuline* dans le testicule. Certains extraits auraient d'ailleurs une action hypoglycémiante (Cornil, Tinel) que certains attribuent à un freinage de l'adrénalino-sécrétion. En somme, nous ne pensons pas que ces indications de l'extrait testiculaire relèvent de l'hormone génitale mâle proprement dite.



Des indications très curieuses de l'opothérapie testiculaires *chez la femme* ont été signalées par Vinchon, Dalché, Semeran-Siemanowski, Mme Ulrich-Lévy, etc. D'après ces auteurs, l'opothérapie testiculaire donnerait des résultats tout à fait remarquables chez les femmes abstinentes, privées d'imprégnation masculine. Les acci-

dents que ces femmes présentent sont d'une variété extrême : urticaire, eczéma, pelade, obésité, dépression nerveuse, névroses cardiaques jusqu'à des véritables psychonévroses.

Ici encore, comme dans le cas précédent, on peut se demander dans quelle mesure ces actions thérapeutiques sont spécifiques de l'hormone testiculaire. Champy a supposé que le testicule sécrète une hormone ambosexuelle qui agirait aussi bien sur le mâle que sur la femelle. D'autre part, on sait que certains extraits testiculaires ont une action folliculinique. Il est certain que les faits sont beaucoup plus complexes qu'on se l' imagine aujourd'hui. La solution ne pourra y être apportée que lorsqu'on expérimentera avec des hormone purifiées à action univoque.

CHAPITRE VI

Etat actuel et avenir de l'opothérapie testiculaire

Pour ce qui concerne la pratique thérapeutique, nous vivons encore actuellement sur les connaissances et acquisitions d'il y a quarante ans. Les extraits actuellement connus sont préparés comme les a préparés Brown-Séquard, ce sont des extraits aqueux ou des extraits hydro-glycérinés. Les poudres desséchées sont certainement plus rationnelles, cependant il est certain que les doses actuellement employées (0 gr. 50 à 2 gr. par jour) sont tout à fait insuffisantes; leur teneur en hormone génitale mâle doit être absolument insignifiante.

Bien meilleur semble être le rendement des sérums de taureaux, préconisés par Busquet. Les travaux expérimentaux de cet auteur montrent que le sérum du taureau est relativement riche en hormone testiculaire. Un autre avantage serait la possibilité de l'administration par voie buccale. En pratique, Levassort a signalé les

excellents effets de ce sérum dans la sénilité, Sicard et Louvel dans le rhumatisme chronique. Un grave inconvénient de ces sérums est encore leur prix élevé, interdisant leur emploi dans la pratique hospitalière et chez la plupart des malades de clientèle.

En dehors de la poudre de testicule et du sérum de taureau les extraits sont absolument inactifs. Lœw, Voss et Lange ont cherché la présence d'hormone dans 26 préparations commerciales de provenances diverses et n'en ont trouvé des traces infimes que dans 16 d'entre elles : 10 furent complètement dépourvues.

Une vieille préparation, la spermine de Poehl est une substance actuellement chimiquement connue voisine de la choline, sans aucune spécificité au point de vue testiculaire.

*
**

En somme, ce qu'on peut dire actuellement c'est que le testicule contient de multiples substances à actions biologiques variées : les uns sont les hormones génitales mâles, les autres des corps quelconques mais possédant des applications thérapeutiques. Pour utiliser ces derniers corps dont nous ne connaissons rien, il sera préférable de recourir encore dans l'avenir aux préparations impures. Ce sont donc les poudres, les extraits et les sérums activés qui donneront vraisemblablement les

meilleurs résultats dans les indications non génitales et probablement aussi chez la femme.

Par contre, lorsqu'il s'agit de faire une opothérapie testiculaire substitutive, c'est-à-dire de remplacer la sécrétion interne d'un testicule déficient, il sera préférable d'avoir recours aux hormones purifiées. Comme ont dit Romieu et Hamet en 1931, « il serait désirable, en raison de la zone considérable d'application de l'endocrinologie génitale mâle, d'être en possession de préparation d'activité expérimentalement démontrée ».

Cette préparation, nous sommes tout près de l'avoir en ce moment. D'après les faits exposés dans ce travail, au moins une des hormones testiculaires a été isolée à un état voisin de la pureté.

Nous ne savons pas si l'on en a tenté jusqu'ici l'utilisation en thérapeutique humaine. Cette application demande la connaissance des doses et des indications. Pour ce qui concerne la dose, c'est la question d'une expérimentation préalable. Quant aux indications, on peut les prévoir dès maintenant.

De par les tests utilisés pour la caractériser, l'hormone en question est capable de prévenir et de guérir les troubles que détermine la castration. Toute insuffisance testiculaire semble donc être justiciable de ce traitement. Nous arriverons peut-être un jour à pouvoir suppléer complètement à l'absence des testicules par

l'administration soutenue de l'hormone comme dans les cas de diabète et de l'insuline.

En attendant, l'histoire moderne de l'opothérapie testiculaire nous a donné une bonne leçon. Pendant plus de quarante ans le médecin a manié un médicament dont l'activité se révèle actuellement moins que douteuse.

Ceci prouve que la persuasion agit quelquefois aussi bien que le plus actif des médicaments, mais cela prouve surtout que les médicaments biologiques doivent être dosés chimiquement.

La nécessité d'un laboratoire d'essai biologique des médicaments se fait sentir depuis fort longtemps. On ne devrait plus être obligé de manier des médicaments dont l'activité n'est pas sûre. Cela pour éviter les accidents et les illusions de trop longue durée.

Conclusions

- 1° L'opothérapie testiculaire est employée depuis l'Antiquité. Elle n'est basée sur le principe scientifique des sécrétions internes que depuis les travaux de Brown-Séquard, en 1889. Une troisième étape s'ouvre enfin actuellement depuis la caractérisation et l'isolément de l'hormone testiculaire, en 1930.
- 2° Les difficultés théoriques qui rendent complexe la question de l'opothérapie testiculaire sont de trois ordres : un problème physiologique, un problème pharmacologique et un problème chimique.
- 3° Le problème physiologique consiste en la démonstration d'une sécrétion interne testiculaire et des modalités de cette sécrétion. Il est actuellement certain que le testicule met en liberté dans le sang une substance active sur le fonctionnement génitale, sur les caractères sexuels secondaires et sur l'état du tractus génital. On ne sait pas si ces actions sont exercées par une seule hormone ou résultent du jeu de plusieurs substances.
- 4° Le problème pharmacologique consiste essentiellement en la caractérisation et le titrage biologique de l'hormone. On utilise actuellement deux procédés

principaux : l'action sur la vésicule séminale du Rat castré et sur la crête du Chapon. Ce problème du test est capital, sans test il est impossible d'isoler une hormone.

- 5° L'hormone génitale mâle a été isolée du testicule et de l'urine de l'homme à un état très pur, même sous la forme cristalline. C'est une substance lipoïdique, sans azote, très soluble dans l'éther. Sa limite d'activité serait à dixmillionnième de gramme.
- 6° Au point de vue de la pratique thérapeutique, l'opothérapie actuelle, basée sur les principes établis par Brown-Séquard, ne donne guère de résultats que dans des cas où l'intervention du testicule est douteuse. Il s'agit donc vraisemblablement de l'action des impuretés. Il semble d'ailleurs que la plupart des préparations commerciales ne contiennent pas d'hormone génitale.
- 7° Seule l'hormone génitale purifiée, lorsqu'elle entrera dans la pratique, pourra avoir un véritable effet substitutif dans les insuffisances testiculaires, où les extraits actuels se révèlent inactifs.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

F. LÉPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- APERT. — Troubles des glandes génitales. *Traité de Méd.*
de Roger-Widal-Teissier.
- APERT. — *Presse Méd.*, 31 août 1929.
- BATELLI. — *C. R. Soc. Phys.*, Genève, 1922, t. 39, p. 73.
- BENOIT. — *Th. Strasbourg*, 1925.
- BROUHA et SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 99,
p. 41.
- BROWN-SÉQUARD. — *Arch. de Phys.*, 1889, t. 1, p. 651.
- BUSQUET. — La présence d'hormones sexuelles dans les
les sérums de taureau et de génisse. *Progr.*
Méd., 11 juin 1932.
- BUSQUET. — *Progrès Méd.*, 8 déc. 1932.
- BUTENANDT. — *Zeitschr. f. angew. Chemie*, nov. 1931.
- CARIDROIT. — Les hormones génitales chez les Vertébrés
supérieurs. Paris, 1927.
- CENI. — *Med. Welt.*, 1928, n° 1.
- CIAMBELLOTTI. — *Arch. ital. Derm. Sif.*, février 1929.
- CHAMPY. — *Arch. d'Anat. micr.*, 1931, t. 27, p. 392.
- CORNIL et KISSEL. — *Soc. Méd.*, Nancy, mai 1929.
- CUNY et QUIVY. — Données actuelles sur l'hormone tes-
ticulaire, Paris, 1932.
- DALCHÉ. — *Les sciences Méd.*, 31 janvier 1929.
- DODDS, GREENWOOD, ALLAN et GALLIMORE. — *Bioch.*
Journ., 1930, t. 24, p. 10311.

- FRATTINI et MAINO. — *Arch. dell'Ist. bioch. ital.*, 1930, n° 5.
- FUNK, HARROW et LEJWA. — *Proc. Soc. of exp. Biol. et Med.*, 1929, t. 26, p. 569.
- GALLAGHER et KOCH. — *J. of biol. Chem.*, 1929, t. 84, p. 495.
- GIUGNI. — *Terapia*, août 1929.
- GUGGENHEIM. — In *Handbuch der inneren Sekretion* de Hirsch, Berlin, 1927.
- LEVASSORT. — *Bull. et Mém. Soc. Méd.*, Paris, 1927.
- LÆWE et VOSS. — *Klin. Woch.*, 1930, t. 9, p. 481.
- LÆWE, VOSS, LANGE et WAHNER. — *Klin. Woch.*, 1928, p. 1376.
- LORENZINI. — *Presse Méd.*, 26 mars 1932.
- MALHERBE. — *Progr. Méd.*, 19 mars 1928.
- MARTINS, ROCHA et SILVA. — *Mém. de l'Inst. Osw.*, Cruz, 1929, t. 7, p. 196.
- MOORE et GALLANGHER. — *Am. J. Phys.*, 1929, t. 89,
- MOORE et MC GEE. — *Am. J. Phys.*, 1928, t. 87, p. 436.
- PÉZARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, p. 1463.
- POUCHET, G. LAROCHE, FAILLIE et CAMUS. — *Ac. Méd.*, 3 juillet 1927.
- ROMIEU et HAMET. — *Bull. Méd.*, 28 nov. 1931.
- SAVIGNY. — *Conc. Méd.*, 27 janvier 1929.
- SICARD et LOUVEL. — *Progr. Méd.*, 17 mai 1930.
- STEINACH. — *Zentr. f. Phys.*, 1903, t. 2, 130.
- TINEL. — *Précis clinique d'endocrinologie*. Paris, 1931.
- Mme ULRICH-LÉVY. — *Progr. Méd.*, 2 mars 1929.
- VINCHON. — *Paris-Méd.*, 25 août 1928.

